

Title	外科的感染症に対する Cephalexin (Lilly) の臨床効果
Author(s)	石井, 良治; 石引, 久弥; 大菅, 志郎; 田中, 豊治; 佐伯, 守洋
Citation	日本外科宝函 (1969), 38(5): 795-799
Issue Date	1969-09-01
URL	http://hdl.handle.net/2433/207576
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

外科的感染症に対する Cephalexin (Lilly) の臨床効果

慶応義塾大学医学部外科学教室（主任：島田信勝教授）

石井良治・石引久弥・大菅志郎
田中豊治・佐伯守洋

〔原稿受付：昭和44年6月4日〕

Clinical Studies of Cephalexin (Lilly) in Surgical Infections

by

RYOJI ISHII, HISAYA ISHIBIKI, SHIRO OSUGA,
TOYOJI TANAKA and MORIHIRO SAHEKI

The Department of Surgery, School of Medicine, Keio University
(Chief : Professor NOBUKATSU SHIMADA)

The MIC values of 49 strains of *Staphylococcus aureus* to Cephalexin distributed mostly at the range of 1.56 to 12.5 mcg/ml. The peak blood levels of Cephalexin 250 mg and 500 mg was 8.1 and 12.4 mcg/ml respectively at 1 to 2 hours after a single oral administration, and there observed very little in the blood after 6 hours.

Clinical response of Cephalexin in 21 cases mostly of superficial infections was studied at the dosage of Cephalexin 0.25 to 2.0 gm. daily for 3 to 12 days and the effectiveness was 76.2 %.

Cephalosporin-C 系抗生物質としてはすでに CER, CET が外科領域の細菌性感染症に広く用いられているが、我々は同系薬剤で経口投与用の Cephalexin (Lilly) (以下 CEX-S) について臨床効果を中心に検討したので、若干の基礎的成績をも加えて報告する。

I. 病巣由来 *Staph. aureus* の CEX-S に対する感受性

種々の外科的感染症より最近分離した49株の *Staph. aureus* の CEX-S に対する感受性を寒天平板希釈法により測定した。寒天平板は CEX-S 及び他の抗生物質の 100mcg/ml より上の倍数希釈各濃度を含有する pH7.4 の HIA (Difco) で調製した。菌液は HIB (Difco) で24時間37°C培養したものを用い、我々のスタンブ式接種器で接種した。この際の接種菌量は 10^5 個オーダーであつ

た。MIC判定は37°C24時間培養後に行なった。

CEX-SのMICをみると、3.12 mcg/mlの18株を中心に12.5mcg/mlより1.56mcg/mlまでの4稀釈段階内に全株が分布し、PC-G, SM, CP, TC, EM, KM, CER に比べると最も集中的な分布と云える。又、KM, CER と共に50mcg/ml以上のMICを示す株の存在しなかつた点も注目される(表1)。PC-G, SM, CP, TC, EM, KMなど常用されている薬剤との間には感受性の相関は認められなかつた。Cephalosporin-C系抗生物質の1つであるCERと比較すると、MIC分布は4~5稀釈段階CEX-Sが高かつたが、両者の関連は明らかではなかつた(表2)。

II. CEX-S経口投与後の血中濃度

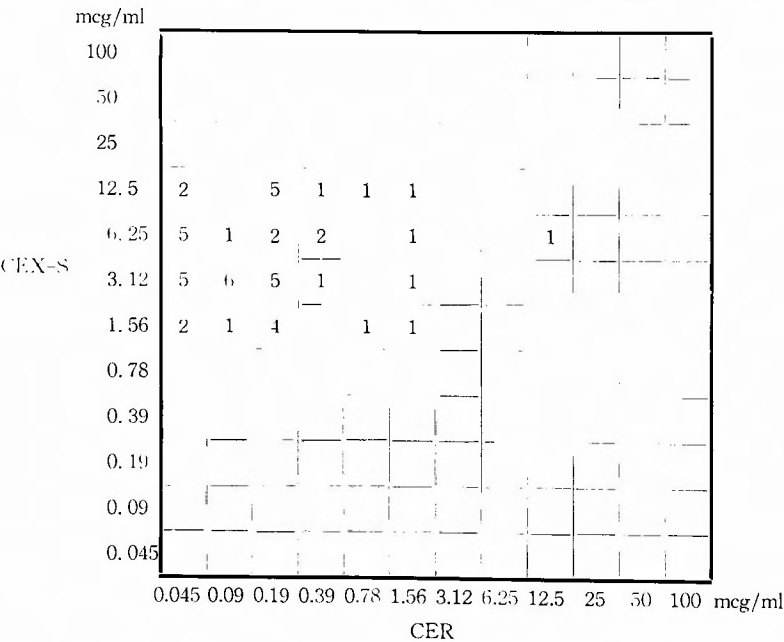
CEX-Sの250及び500mgカプセルを健康成人各3名

表1 病巣由来 Staph. aureus. の各種抗生剤に対する感受性分布

MIC	mcg/ml	Pc-G	SM	CP	TC	EM	KM	CER	CEX-S	CEX-T
> 100		1	2		8	5				
100		2	1		1					
50		3	1	4	1					
25		4								1
12.5		6	1	4				1	10	11
6.25		5	2	42	1	2	1		12	13
3.12		1	17	1					18	16
1.56		7	26				31	2	9	8
0.78		6	1		3		17	2		
0.39					37	2	1	5		
0.19		2				42	1	17		
0.09		3						8		
0.045		11						16		
計		51株	51	51	51	51	51	51	49	49株

・ Staph. aur. 2091'

表2 病巣由来 Staph. aureus. の CEX-S -CER 交叉耐性 (19株)



に1回投与し、30分、1、2、4、6時間後の血中濃度をB. subtilis PCI-219を指示菌とする重層法により測定した。使用培地はH1A、H1B (Difco) の等容半流動寒天 (pH7.4)で、B. subtilis は5×10⁴/mlである。試料重層後12時間永室放置、37℃12時間培養後阻止帯長を測定した。

250mg群では30分値0.8~1.5、平均1.1mcg/mlであるが、1時間、2時間値は夫々5.6~9.3、平均7.6、7.0~9.1、平均8.1mcg/mlに上昇した。4時間後では0.8~1.2、平均1.0mcg/mlに減少し、6時間後には平均0.3mcg/mlとなつた。500mg群では30分値2.2~9.2、平均5.9mcg/mlであつたが、1時間後には9.1~16.0、

平均12.4mcg/mlと急増した。2時間値は8.9~9.4、平均9.2mcg/mlを維持したが、4時間後には1.0~6.2、平均3.5mcg/mlに、6時間後では平均0.6mcg/mlと低下した。各症例毎に観察すると、最高値が1時間後及び2時間後に出現するものは夫々3例あり、2時間値にピークを示す症例では血中濃度の上昇、下降共にゆ

るやかで持続傾向がうかがえた。しかし、食餌摂取との関連は必ずしも認められなかつた(図1)。

III. 臨床効果

5才より75才にわたる種々の外科的感染症患者21例にCEX-Sを経口投与し、臨床効果を検討した。外科

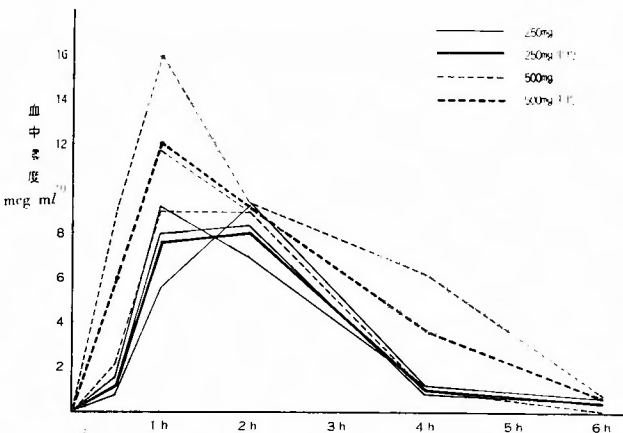


図1 CEX-S 血 中 濃 度

症例	年齢	体重	投与量	食餌	30分	1時	2時	4時	6時
1	24	62	250	後	0.8	5.6	9.1	1.0	0.8
2	24	67	250	前	0.9	8.0	8.3	0.8	0
3	26	60	250	前	1.5	9.3	7.0	1.2	0
平均					1.1	7.6	8.1	1.0	0.3
4	25	65	500	後	2.2	9.1	9.4	6.2	0.9
5	24	53	500	後	9.2	16.0	9.4	3.4	0.8
6	25	57	500	前	6.4	12.0	8.9	1.0	0
平均					5.9	12.4	9.2	3.5	0.6

B. sub. (PCI-219) による重層法
(5 × 10⁴/ml)
培地pH 7.4

表3 CEX-S の臨床成績

症例 No.	年 令	性 別	疾 患 名	投与量 g/日×日	細 菌 学 的 檢 索								処 置	効 果	副 作用	CEX-S MIC (mcg / ml)	
					起炎菌	Pc-G	S	M	C	P	T	C					EM
1	12	♂	顔 面 瘡	1 × 5	Staph. aur	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	穿 刺	有効	—	3.12	
2	21	♀	顔 面 瘡	1 × 3	不 明									有効	—		
3	5	♂	後 頭 部 瘡	0.25 × 3	不 明									無効	—		
4	22	♂	腎 部 瘡	1.5 × 6	Staph. epid	⧻	⧻	⧻	⧻				切 開	無効	—	0.78	
5	29	♂	左示指瘻疽	1 × 3	菌陰性									有効	—		
6	20	♀	左中指瘻疽	1 × 3	Staph. aur	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻		抜爪	有効		—
7	39	♂	右前腕膿瘍	1 × 5	〃 〃	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	切 開	有効	—	3.12	
8	11	♂	顔 面 膿 瘍	1 × 3	〃 〃	⧻	⧻	⧻	+	⧻	⧻	⧻		有効	—		
9	12	♀	左足趾膿瘍	1 × 5	Staph. epid	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻		切 開	有効		—
10	11	♂	左臀部膿瘍	1 × 6	Staph. aur	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻		有効	—	6.25	
11	36	♀	肛 門 膿 瘍	1.5 × 5	不 明									無効	—		
12	21	♂	〃 〃	1 × 6	Staph. epid	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻		切 開	有効		—
13	50	♂	〃 〃	2 × 12	不 明								切 開	有効	—	12.5	
14	24	♀	感染性粉瘤	1 × 5	不 明									無効	—		
15	52	♂	〃 〃	1 × 3	不 明									切 開	有効		—
16	28	♂	〃 〃	2 × 3	Staph. epid	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	切 開	有効	—	6.25	
17	75	♀	〃 〃	1 × 9	菌陰性									切 開	有効		—
18	41	♂	〃 〃	1 × 7	Staph. aur	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻		切 開	有効		—
19	19	♂	〃 〃	1 × 3	Staph. epid	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	切 開	無効	—	12.5	
20	62	♂	〃 〃	1 × 3	〃 〃	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻		切 開	有効		—
21	44	♂	左顎下急性化膿性淋巴腺炎	1 × 6	Staph. aur	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻		穿 刺	有効		—

表4 CEX-S 臨床成績

疾患名	例数	有効	無効
膿瘍	7	6	1
感染性粉瘤	7	5	2
瘰癧	4	2	2
療瘻	2	2	0
急性化膿性 淋巴腺炎	1	1	0
計 (%)	21 (100%)	16 (76.2)	5 (23.8)

投与量	例数	有効	無効
2g/日	2	2	0
1.5g/日以下	19	14	5

的処置の有無に拘らず本剤投与により自他覚的炎症所見の改善の認められたものを有効、不変或いは増悪を来たしたものを無効と判定した。以下に疾患別にみた成績と有効例の経過を示す(表3, 4)。

膿瘍は7例で有効6例であつたが、そのうち3例の肛門膿瘍では1例に投与効果が得られなかつた。39才男子の右前腕膿瘍(症例7)は、初診4日前より右前腕内側肘関節に近く有痛性発赤と腫脹を認め、放置しておいたところ次第に増大してきた症例である。初診時には3×2cm大の硬結とその外側3cmにわたる発赤、腫脹を伴ない、自発痛、圧痛共に著しかつた。中心部に波動を触れたので局麻下に切開を加えたが、少量の排膿をみたのみであつた。CEX-S 250mg 1日4回投与を開始したところ、1日後には排膿は漿液性で極めて少量であつたが、腫脹、発赤はやや消退、自発痛、圧痛は殆んど訴えなくなつた。3日後には腫脹、発赤の範囲は縮小、5日後には切開創も痂皮で覆われ、周囲の発赤もほぼ消失、7日後には治癒と判定され、本剤の投与効果を認めた。本症例の膿より Staph. aureus が分離され、ディスク法でPC-G, SM, CP, TC, EM, KM, CER に感性、寒天平板稀釈法で CEX-S に3.12 mcg/ml のMICを示した。

7例の感染性粉瘤では5例に本剤の投与効果を認めた。症例18は41才男子で背部の粉瘤に Staph. aureus による感染を来たしたものであつた。初診時直径2cmの硬結とその周囲4cm大の発赤、腫脹を伴ない圧痛が著明であつた。局麻下に切開を加え、膿性粉瘤内容及び嚢を可及的に除去し、CEX-S 250mg 1日4回投与を始めた。1日後には腫脹、発赤、圧痛はやや減少したが、漿液性膿性粥状内容、嚢の排出が続いた。3日後は粉

瘤内容、嚢の除去を反覆したが、局所炎症々状は改善されてきた。5日後、嚢の大部分を牽出したためか、7日目には急速に腫脹、圧痛も消失し、切開創部は軽度の発赤と小硬結を有する肉芽創となり、本剤の投与効果があつたものと考えられた。なお採取した膿より PC-G, SM, CP, TC, EM, KM, CER 感性、CEX-S のMIC 6.25mcg/ml の Staph. aureus を証明している。

瘰は4例で有効及び無効共に2例、瘰瘻は2例で投与効果を認めた。Staph. aureus による左顎下部急性化膿性リンパ腺炎の1例(症例21)は1日1gの本剤投与と、穿刺排膿も行なった結果、6日後に解熱し、硬結を残して治癒したものである。

以上の臨床成績をまとめると、有効例は21例中16例(76.2%)となつた。CEX-S の1日投与量では2g/日例は2例あり、共に有効、1.5g以下/日例では19例中14例が有効症例であつたが、投与量と臨床効果の関連は言及しえない(表4)。又、病巣より細菌を分離したものは13例あり、Staph. aureus 及び epidermidis は夫々7, 6例であり、前者を証明した全症例では本剤の投与効果を認めている(表5)。

表5 CEX-S 臨床成績

起炎菌	例数	有効	無効
Staph. aur.	7	7	0
Staph. epid.	6	4	2
不明	6	3	3
菌陰性	2	2	0

IV CEX-S に対するMICとdisk法による
阻止帯直径との関係及び臨床効果

CEX-S 30mg含有の disk (Lilly) を用いた発育阻止直径はHIB 24時間37℃培養菌液の0.1mlを10mlのHIA (pH7.4) に混釈し、disk をおき氷室4時間放置後、37℃12時間培養後に判定した。この直径と寒天平板稀釈法で測定したMICの間には或る程度の幅をもつ関連性がうかがえた(図2)。又、12.5mcg/ml以下のMICをもつ株の阻止帯直径は25mm以上の値を示した。臨床例にはCEX-Glaxo投与例も含まれる点や、無効症例の少数であることに問題が残るが、臨床効果を加味して考慮すると、今回検討したような軟部組織感染症で起炎菌の CEX-S に対する感受性を臨床効果のえられうる予測指標としてとりあげるならば、MIC では12.5 mcg/ml以下、CEX-S 30mcg disk (Lilly) の阻止帯直径で

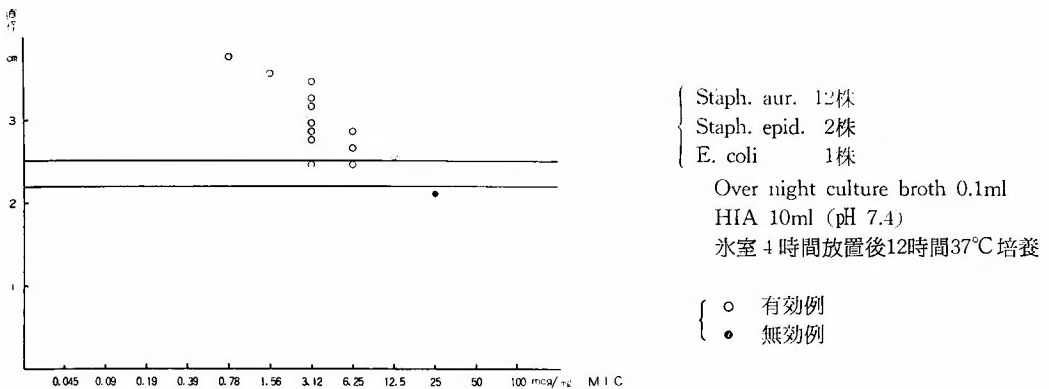


図2 CEX-S に対する MIC と Disk (Lilly, 30mcg) による阻止帯直径の関係及び臨床効果

は25mm前後以上の値が考えられた。

V. 結 語

CEX-Sの基礎的検討では Staph. aureus 49株のMICは12.5～1.56mcg/ml間に集中した。血中には250, 500 mg 1回投与での最高値は共に1～2時間にあり、夫々平均8.1, 12.4mcg/mlの値を示し投与6時間後には極めて低値となった。なお、CEX-Sのアルカリ側pHにおける力価の低下が報告されているが、今回の基礎的研究はすべてpH7.4で行なった。初期の局所炎症巣内は酸性側にあるので、更に良好な成績が期待しうると考える。

臨床効果は Staphylococcus による表在性感染症を主体とする21例で検討し、0.25～2.0g/日、3～12日間投与で76.2%の有効率をえた。又、本剤の投与効果を

予測する指標として起炎菌のCEX-S 30mcg diskによる阻止帯直径を測定する方法は試みられるべきであろう。

文 献

- 1) CEX研究会報告, 昭44. 2. 15. (東京)
- 2) シンポジウム CEX, 第17回日本化学療法学会総会, 昭44. 4. 27. (大阪)
- 3) Wick W. E. : Cephalexin, a new orally absorbed cephalosporin antibiotic. Applied Microbiol., 15 (4), 765, 1967.
- 4) Griffith, R. S. et al. : Cephalexin A new antibiotic. Clin. Med., 75 : 14, 1968.
- 5) Perkins, R. L. et al. : Cephalexin : In vitro bacterial susceptibility, absorption in volunteers, and antibacterial activity of sera and urine. Am. J. Med. Sci., 255 : 122, 1968.